

Die Bedeutung der
Meinicke-Flockungs-Reaktion
bei bangschutzgeimpften Rindern

Carl Clemente

1960

Aus dem Tierhygienischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. Meyn

DIE BEDEUTUNG DER
MEINICKE-FLOCKUNGS-REAKTION
BEI BANGSCHUTZGEIMPFTEN RINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

von
Carl Clemente
aus
Altenmarkt/Alz

1960

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Zipf

Referent: Prof. Dr. A. Meyn

Tag der Promotion: 26. 2. 1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURBESPRECHUNG	3
A) Allgemeines über die Brucellose	3
1.) Geschichtliches	3
2.) Der Erreger	3
3.) Die Brucellose des Rindes	4
a) Verbreitung und wirtschaftliche Schäden	4
b) Pathogenese, Klinik und Verlauf der Infektion	4
c) Epidemiologie	5
d) Immunbiologie	6
4.) Die Brucellose des Menschen	7
B) Bekämpfung der Brucellose des Rindes durch Schutzimpfung	7
C) Zur Frage der Bluttiterspistenz nach der Schutzimpfung	11
Versuche die Bluttiterspistenz zu umgehen	
1.) Impfung mit Stamm Buck 19	11
2.) Impfversuche mit sogenannten Idealvaccinen	13
3.) Versuche und Methoden zur Differenzierung von Impf- und Infektionstitern	15
D) Die Meinicke Flockungsreaktion	18
1.) Wesen der Reaktion	18
2.) Über die Entwicklung und Leistungsfähigkeit der MFR	18
3.) Nachteile der MFR	21
E) Zur Frage der Auswahl geeigneter Impftiere für Vergleichsuntersuchungen von MFR und BSLA	22
III. EIGENE VERSUCHE	24
A) Material und Methode	24
1.) Auswahl der Versuchstiere	24
2.) Ansatz der BSLA	24
3.) Ansatz der MFR	26
B) Untersuchungs-Ergebnisse und Diskussion	27
C) Schlußzusammenfassung	38
IV. LITERATURANGABEN	39
V. LEBENSLAUF	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Seit Sommer 1956 läuft in Bayern ein staatlich gelenktes Verfahren zur Bekämpfung der Rinderbrucellose. Hierbei wird das Hauptgewicht auf die Jungtier-Schutzimpfung mit Stamm Buck 19 in verseuchten und seuchengefährdeten Beständen gelegt. (Verordnung über die Bekämpfung der Brucellose des Rindes VBL 1956, S. 127).

Bei der Feststellung der Bang-infizierten Tiere, die im Rahmen dieses Verfahrens erfolgt, stößt man immer wieder auf einen beträchtlichen Nachteil der Schutzimpfung, auf das Persistieren der Agglutinationstiter, die sogar über Jahre hinweg bestehen können. Dadurch erscheint es unmöglich, einen Impftiter von einem Infektionstiter diagnostisch zu differenzieren. Besonders schwer davon betroffen werden Impfbestände, die als brucellosefrei anerkannt werden sollen. Noch schwerer sind jene bereits amtlich anerkannt brucellosefreien Bestände betroffen, deren Jungtiere vorbeugend mit Stamm Buck 19 geimpft wurden.

Da nun Impftiere mit persistierendem Titer an sich nicht als banginfiziert zu bezeichnen sind, das Gesetz jedoch völlig einheitlich Blut und Milch negative Agglutinationswerte verlangt, um die Brucellosefreiheit anzuerkennen, kommen Landwirt und Tierarzt oft in eine sehr unangenehme Lage, von dem nicht zu unterschätzenden finanziellen Nachteil für den Tierhalter ganz abgesehen.

Um diesem Problem aus dem Wege gehen zu können, fehlte es nicht an Versuchen, Möglichkeiten zu finden, um Impftiter von Infektionstitern sicher unterscheiden zu können.

In dieser Richtung angelegte Untersuchungen von v. Dick, Venzke, York (17), von Drimmelen (21), Bürki (12) u. a. führten zu keinem verwertbaren Ergebnis.

In letzter Zeit stellten nun Seelemann, Börger und Meyer (65) fest, daß Impftiere mit persistierendem Agglutinationstiter im allgemeinen eine negative Feinricke-Flockungsreaktion im Blutserum aufwiesen.

Es fehlte aber bei Testuntersuchungen meist daran, daß nie mit Sicherheit feststeht, ob es sich bei dem untersuchten Material um echte persistierende Titer oder ob es sich zu einem unbekannten Prozentsatz um Infektionstiter handelt. Herr Professor Dr. A. Meyn, Vorstand des Institutes für Tierhygiene der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität zu München, erteilte mir daher die Aufgabe, bei mit Buck 19 schutzgeimpften Jungrindern aus anerkannt brucellosefreien Beständen, die im Alter zwischen 6 - 9 Monaten im Abstand von einem Monat 2 mal immunisiert wurden, zum Zeitpunkt des höchsten Titerstandes 1 - 3 Monate nach der 2. Impfung, den Ausfall der Flockungsreaktion nach Meinicke im Vergleich zur Blutserumlängsamagglutination zu prüfen.

II. LITERATURBESPRECHUNG

A. Allgemeines über die Brucellose

1.) Geschichtliches

Auf der Insel Malta entdeckte David BRUCE 1887 in der Milz eines an Wellenfieber gestorbenen Menschen ein kleines, gramnegatives, unbewegliches Stäbchen, das er als *Micrococcus melitensis* beschrieb. 1905 berichtete ZAMMIT, daß der Erreger des Wellenfiebers mit der Milch chronisch infizierter Ziegen in den Menschen gelangt. BANG und STRIBOLT fanden 1896 ein weiteres ähnliches, gramnegatives Stäbchen als Erreger des seit langer Zeit bekannten, seuchenhaften Verwerfens der Rinder und bezeichnete ihn als *Bacterium abortus*. 1914 isolierte R. MÖHLER und I. TRAUM aus einem Schweinefötus einen ähnlichen Erreger, in dem er die Ursache des Verwerfens erkannte. 1918 verglich ALICE EVANS die von BRUCE und BANG isolierten Keime und stellte fest, daß die beiden morphologisch gleich und serologisch eng verwandt sind. MEYER und SCHAW reihten daraufhin 1920 diese Bakterien in eine neue Gattung *Brucella* ein. Heute werden die drei miteinander verwandten Erreger innerhalb einer Gattung als selbständige Arten geführt und zwar als:

1. *Brucella abortus* - Erreger des Rinderabortus.
2. *Brucella suis* - Erreger des Schweineabortus.
3. *Brucella melitensis* - Erreger des Maltafiebers des Menschen.

2.) Der Erreger

Morphologisch stellt das Brucellabakterium ein kleines, oft kokkenähnliches Kurzstäbchen dar, dessen Länge $0,8 - 1,8 \mu$ beträgt. Die Bakterien besitzen keine Geißel und sind unbeweglich. Sie färben sich leicht mit gewöhnlichen Anilinfarbstoffen und sind gramnegativ. Die Artmerkmale der einzelnen Erreger sind nicht streng spezifisch, denn sie besitzen eine starke Fähigkeit sich neuen Umweltbedingungen anzupassen. Je mehr Erregertypen deshalb in einer Gegend anzutreffen sind, desto weniger ist ein Rückschluß auf eine Tierart möglich. HUDDLESON (34) beobachtete von *Brucella abortus* 18 verschiedene Varianten, 34 von *Brucella suis* und 19 von *Brucella melitensis*. Alle drei Typen können in verschiedenen Phasen auftreten, die

sich kulturell und in einer verschiedenen Virulenzstärke unterscheiden. Bekannt sind die S - (smooth) Phase oder Glattphase, die R - (rough) Phase, die M - (mucoid) Phase und die Intermediärphasen (SL), die S - Form besitzt von den genannten Formen die stärkste Virulenz.

3.) Die Brucellose des Rindes

a) Verbreitung und wirtschaftliche Schäden

Der Brucellose kommt nach der Tuberkulose die größte Bedeutung als Tierseuche zu. Nach GÖTZE (27) sind von den 7 Millionen Milchkühen in der Bundesrepublik über 20 % als brucelloseverseucht anzusehen. In den USA sind etwa 5 % der Kühe mit Abortus Bang Erregern infiziert. In Bayern liegen die Verhältnisse etwas günstiger. Hier sind etwa 1,5 % der Kühe als brucelloseverseucht anzusehen. Die wirtschaftlichen Verluste, die daraus entstehen, sind beträchtlich. Die finanziellen Schäden entstehen durch den Ausfall der Laktationsperiode, durch den beträchtlichen Rückgang der Milchabgabe infizierter Tiere, durch Nachgeburtsverhaltungen und Nachkrankheiten, die sich wiederum durch Fleisch- und Milchverlust bemerkbar machen, schließlich durch einen hohen Grad von Unfruchtbarkeit im Nachgang zur Seuche. In den USA beträgt der geschätzte jährliche Verlust durch die Brucellose der Rinder ca. 90 Millionen Dollar, bei einem Milchkuhbestand von 26 Millionen Tieren und einer 5 %igen Durchseuchung (74).

b) Pathogenese, Klinik und Verlauf der Infektion

Die von den Rindern fast ausnahmslos per os aufgenommenen Brucellen gelangen in die regionären Lymphknoten und von hier aus ins Blut, wo sie eine Bakteriämie mit Temperaturerhöhung bedingen. Die Abortusbakterien gelangen ohne nachweisbare Primäraffekte in den Blut- und Säftekreislauf. Während die Organe, die in erster Linie mit den Abwehrfunktionen gegen Erreger betraut sind, wie Milz, Leber und Lymphknoten, die Brucellen rasch abfangen, findet die Ansiedlung der eingedrungenen Keime an den Praedilektionsstellen, am Euter und am graviden Uterus statt. Im Euter ruft der Erreger nur mikroskopisch feststellbare Veränderungen hervor. Die kleinen Entzündungsherde, die stellenweise Riesenzellen enthalten können und dadurch an Tuberkel erinnern, bestehen aus Epitheloidzellen, die jedoch im Gegensatz zu diesen nicht verkäsen (RIDALA 53).

Solche Tiere scheiden dauernd Bakterien mit der Milch aus und müssen folglich als Dauerreservoir der Brucellen angesehen werden. Von hier aus können die Bakterien immer wieder in die Blutbahn eindringen und so neue Überschwemmungen des Organismus, besonders aber Neubesiedlungen des trächtigen Uterus bewirken. Hier finden die Brucellen ihre beste Vermehrungsstätte und zwar zunächst im Deckepithel der embryonalen Chorionzotten, von wo aus sie sich zwischen dem Chorion und der Gebärmutterschleimhaut ausbreiten. Abhängig von der Virulenz der Erreger und der Widerstandsfähigkeit des Organismus entwickelt sich durch Vereiterung um die Zotten und durch Nekrobiose entweder ein exsudativer oder ein proliferativer Prozess, der zum frühzeitigen Ausstoßen der Frucht, d.h. zum Verwerfen führt.

Wenn die Veränderungen nicht so stark ausgeprägt sind, daß die Ernährung der Frucht nicht ganz unterbrochen wird, kann diese bis zur normalen Zeit ausgetragen werden. Es besteht hierbei die Brucellose latent. Die Ausbreitungsmöglichkeit der Seuche ist jedoch im gleichen Maße gegeben wie beim Verwerfen.

Die Fruchthüllen werden bei exsudativen Prozessen abgestoßen. Bei proliferativen Prozessen dagegen werden die Zotten in der Gebärmutterschleimhaut durch Überwucherung der Bindegewebszellen eingeklemmt, was zu einer Retentio secundinarum führt (ROLLE 55).

c) Epidemiologie

Übertragen wird die Brucellose der Rinder in erster Linie durch die beim Abort massenhaft ausgeschiedenen Brucellen. Diese Keimausscheidung hält etwa drei Wochen an, dann hat sich die Gebärmutter in der Regel gereinigt. Aufgenommen werden die Erreger von den Tieren mit der Streu, dem Futter und dem Trinkwasser. In zweiter Linie kommt eine perkutane Infektion durch Übertragen beim Melken in Betracht. Dieser Infektionsmöglichkeit kommt jedoch für die Tiere bei weitem nicht die Bedeutung zu, die ein Bang - Abort in einer Herde hat.

Die Möglichkeit der Verbreitung der Brucellose ist vor allem durch den gemeinsamen Weidegang und Marktauftrieb von infizierten mit nichtinfizierten Tieren gegeben. Ferner ist eine Verschleppung durch stallfremde Personen (Geburtshelfer und Viehhändler) nicht zu unterschätzen. Der Zukauf von serologisch unkontrollierten Rindern in einen Bestand bedeutet eine gefährliche

Ansteckungsquelle für die übrigen Tiere. Die Seuchenübertragung mit Harn, Kot und Milch spielt bei Rindern eine geringere Rolle.

d) Immunbiologie

Der Uterus ist durch die Fähigkeit seiner Gewebsimmunität mit einer besonderen Eigenschaft ausgezeichnet. Diese organgebundene Immunität tritt allmählich ein. Sie ist gewöhnlich nach dem ersten bis zweiten Verkalben ausgeprägt und verhindert so in der Regel weitere Verkalbungen. ROLLE und ELKSNITIS (55) haben festgestellt, daß bei trächtigen, positiv reagierenden Kühen in chronisch verseuchten Beständen, in denen die älteren Kühe nicht mehr abortieren, keine Brucellakeime in Uterus und Plazenta zu finden sind. In diesen Fällen befinden sich die Krankheitserreger in pathologisch veränderten Herden anderer Organe, in erster Linie im Euter oder in den Euterlymphknoten. Diese Befunde wurden von MANTHEI und CARTER (41) in den USA bestätigt. Sie haben die Besiedlung der Organe mit Brucellakeimen bei künstlich infizierten Kühen studiert. Sie infizierten 18 trächtige Tiere, von denen 8 verwarfen; bei 15 konnten aus dem Uterus nach der Geburt oder nach dem Verwerfen Brucellen herausgezüchtet werden. Nach erneuter Paarung wurden nur 15 Tiere trächtig, die wieder infiziert wurden. Nach der zweiten Infektion verwarfen 4 Kühe und nur bei zwei konnten im Uterus Brucellen ermittelt werden. Bei allen übrigen Tieren war der Uterus frei von Brucelloseerregern. In allen Fällen wurden dagegen Keime aus der Milch isoliert. Nach dem Schlachten der Tiere konnten Brucellen auch aus den Euterlymphknoten und aus der Milz gezüchtet werden. Daraus ist ersichtlich, daß sich die Brucelloseerreger in der Plazenta der trächtigen Kuh nur solange vermehren können, wie Uteruszellen noch für eine Infektion empfänglich sind. Es ist auch möglich, daß avirulente bzw. schwach virulente Keime die Uteruszellen umstimmen ohne pathologische Veränderungen hervorzurufen.

Das Auftreten von Antikörpern gegen Brucellen ist als spezifisch für eine Infektion anzusehen. Es spielt dabei keine Rolle, ob dieser Nachweis über das Blut- oder Milchserum geführt wurde, denn es konnte bis jetzt nicht sicher nachgewiesen werden, ob und in welcher Weise sich die Milch - Blutschanke am Austausch der Antikörper beteiligt.

4.) Die Brucellose des Menschen

Für den Menschen sind die Erreger *Brucella melitensis* und *Brucella abortus* pathogen. *Brucella melitensis* verursacht ein meist tödlich verlaufendes Wellenfieber, das sog. Maltafieber. *Brucella abortus*, der Erreger des seuchenhaften Verwerfens der Rinder, der ebenfalls auf den Menschen übertragbar ist, bedingt ein sehr uncharakteristisches Krankheitsbild. Es besteht oft ein lang dauerndes remittierendes Fieber bei relativ gutem Allgemeinzustand. Das Krankheitsbild der BANG'schen Krankheit gibt besonders zu Verwechslungen mit Typhus und Grippe Anlaß.

Da die Banginfektion bei Menschen stark zunimmt, ist es im Verdacht Falle und im Falle eines Abortus bei Frauen nötig, das Blut einer Agglutinationsprobe zu unterziehen, sofern diese Menschen mit infizierten Rindern in Berührung kamen oder deren rohe Milch tranken (MARTIUS 42).

Seit 1905, als der erste authentische Fall von BANG'scher Erkrankung bei einem Menschen in den USA berichtet wurde, stieg die Anzahl von registrierten Fällen auf 7000 u. m. jährlich (74). In Deutschland beträgt die offizielle Erkrankungsziffer der letzten Jahre, als Folge der Banginfektion 20000 Menschen. Die wirkliche Erkrankungsziffer wird jedoch 10 mal so hoch sein (HERTER 33).

Die Hauptinfektionsquelle für den Menschen mit *Brucella abortus* ist das Rind. Als Infektionspforten kommen der Verdauungstrakt durch den Genuß roher Molkereiprodukte und das percutane Eindringen des Erregers, besonders an schadhafte Hautstellen, bei direktem Kontakt mit einem infizierten Tier bzw. dessen infizierten Föten und Nachgeburtsteilen, in Frage.

B. Bekämpfung der Brucellose des Rindes durch Schutzimpfung

Die ersten Versuche einer Schutzimpfung haben schon BANG (2) und STRIBOLD im Jahre 1903 unternommen. Daraufhin haben STOCKMANN in England, ZWICK und ZELLER in Deutschland (54) größere Versuche mit Impfverfahren in der Praxis durchgeführt.

Zur Immunisierung gegen Brucellose wurden Impfstoffe benutzt, die aus virulenten (ALBIEN 1) lebenden, aus abgetöteten avirulenten (SEEFELDMANN - BÖRGER 64) oder aus abgeschwächten, lebenden (DEMNITZ 16) Brucellenkulturen gewonnen werden. Lange Zeit wurden lebende Keime planlos und ohne Rücksicht auf ihre Virulenz verimpft. Dabei wurde festgestellt, daß man bei infizierten Tieren Abortusfälle einschränken konnte, gleichzeitig aber wurden durch Anwendung virulenter Kulturen neue Seuchenherde geschaffen. Außerdem reagierten die geimpften Tiere dauernd auf Brucellose positiv. So berichten JENSEN (35) und sein Mitarbeiter THOMSEN (77) über ausgesprochen schlechte Impfergebnisse mit lebenden, voll virulenten Brucellen bei weiblichen Tieren, die teils vor, teils nach dem Decken immunisiert wurden. Von 447 geimpften Tieren abortierten 24 % und von 424 ungeimpften Kontrolltieren 37 %. Von 71 trächtigen Tieren kalbten 56 % normal, während 33,8 % verkalbten. Wie MANTHEI und CARTER (41), CARPENTER (13), BIRCH (7), TRAUM und LERCHE (39) feststellten, siedeln sich die als voll virulente Kulturen eingeimpften Brucellen im Euter der Tiere an und werden auf Jahre hinaus mit der Milch ausgeschieden. Das trifft nicht nur bei abortierenden Tieren, sondern auch bei einem Teil der nicht verwerfenden Tiere zu. Außer den immer wieder auftretenden Frühgeburten zeigten sich nicht selten Gelenks- und Gebärmutterentzündungen.

Diese Tatsache in Verbindung mit der Zunahme der menschlichen Erkrankungsfälle, führte 1935 in Deutschland und in den USA zum Verbot, lebende virulente Brucellakulturen zu verimpfen. Auch Totimpfstoffe, obwohl sie sich nach ROLLE (54), LEMBKE und FRAHM (25) bei erwachsenen, trächtigen Tieren bewährt haben, wurden abgelehnt, da sie keine langdauernde Immunität hinterlassen, wohl aber unerwünschte allergische Begleiterscheinungen hervorrufen.

Da jedoch die Brucellose der Rinder mit veterinärpolizeilichen Maßnahmen allein nicht bekämpft werden konnte, haben viele FORSCHER, so BUCK (8, 9, 10), COTTON, SMITH in den USA, SEELEMANN und andere in Deutschland, THOMSEN (77) in Dänemark, ROLLE in Lettland, Versuche eingeleitet, schwach virulente Kulturen mit guten antigenen Eigenschaften zu züchten, durch deren Verimpfung kein Verwerfen mehr hervorgerufen wurde. Ein Schutz der Tiere gegen Infektion konnte jedoch nicht erreicht werden.

BUCK, COTTON und SMITH, auf die die aktive Brucelloseschutzimpfung zurückgeht, immunisierten bereits 1934 in Amerika Rinder mit Lebendkulturen

verschiedener Brucellenstämmen mit jeweils verschiedener Virulenz. Ihnen gelang es schließlich, einen Brucellenstamm, der in die Literatur unter dem Namen "Stamm Buck 19" einging, zu züchten und mit ihm sehr gute Resultate zu erzielen. Der Impfstoff ist eine Abschwemmung von Glycerin-Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung in einer Bariumsulfatdichte von 97 : 3. Dieser Stamm Buck 19, der in seinen biologischen Eigenschaften durch Kulturpassage abgeschwächte Brucellen darstellt, kam dem erwünschten Ziele näher, sich neben guten immunisierenden Eigenschaften vor allem durch seine Ungefährlichkeit hinsichtlich der Bildung von Dauerausscheidern, auszuzeichnen.

Die Impfungen haben von Nordamerika ausgehend als mittlerweile allgemein anerkannte Methode, in den meisten Ländern Europas Eingang gefunden. Besonders in der Zeit vor und nach dem zweiten Weltkrieg wurde von amerikanischen Forschern mit der Entwicklung von Bang-Lebendkulturen vom Stamm 19 und der Immunisierung durch Stamm Buck 19 große Fortschritte erzielt. Hierüber liegen Berichte von MANTHEI, MINGLE, CARTER (40), CRAWFORD (14), THOMPSON (78), HARRING und TRAUM (31) u. a. vor. Manche Autoren, wie GREVE (20), berichten zwar von 10 % Keimausscheidern und DIERNHOFER (20) sogar von 30 - 50 % Wiederinfektionen bei Impfungen. Trotzdem ist aber der "Stamm Buck 19", obwohl er in seinem Wert manche Einschränkung erfährt, vom Standpunkt der Brauchbarkeit aus betrachtet, der beste Impfstoff, der momentan zur Verfügung steht. (CRAWFORD 14).

HUDDLESON (zitiert nach 36) berichtet über 13511 vaccinierte Kälber, von denen sich nachträglich nur 3 % natürlich infizierten. Von 2091 Kontrolltieren erkrankten 16 %.

MANTHEI, MINGLE, CARTER (40) berichten über eine Versuchsreihe von 93 vaccinierten Tieren, von denen 80 zwischen 6 - 9 Monaten und 13 zwischen 1 - 2 Jahren geimpft wurden. Von den Tieren, die alle gleichermaßen Infektionen auf conjunctivalem Wege ausgesetzt waren, infizierten sich von den Kontrolltieren alle außer zwei und von den schutzgeimpften keines.

THOMPSON (78) immunisierte in 6 Beständen 486 Kälber im Alter von 4 - 6 Monaten. Hiervon abortierten 3,3 %, während 25 % von den Kontrolltieren verwarfen.

In Deutschland befassen sich besonders SEELEMANN (60, 61) und seine Mitarbeiter mit der Immunisierung von Kälbern und Jungtieren. Er und MAYER (69) befaßten sich u. a. besonders mit dem Nachweis von Impfkeimen post vaccinationem mit Stamm 19, aus Organen geschlachteter Tiere. Aus den Ergebnissen seiner Versuche resultiert, daß sich Impfkeime nur 6 - 7 Wochen post vaccinationem nachweisen lassen, während 3 Monate p. vac. nur noch Bluttitert vorhanden sind, aber keine Brucellen mehr. SEELEMANN zieht aus diesen seinen umfangreichen Untersuchungen den Schluß, daß selbst in stark verseuchten Beständen die Banginfektion ausschließlich durch Jungtierschutzimpfung zu tilgen sein müßte.

Trotzdem aber ist nach seiner und anderer Autoren wie MEYN (47, 48), GÖTZE und WAGENER (28), DIERNHOFER (18), SCHAAF (56), SCHELLNER (57) Erfahrung der endgültige Erfolg der Jungtierschutzimpfung von der Ausmerzung der positiv reagierenden Tiere innerhalb von 3 - 4 Jahren p. vac. abhängig. Die Zeitspanne bis zum Ausmerzen des letzten Reagenten hängt, wie überhaupt der ganze Erfolg der Buck 19 Immunisierung, stark vom Impftermin der Jungtiere ab.

Die Zahlen, die SCHELLNER angibt, sprechen aber durchaus für den großen Vorteil des Impfstoffes aus Bangkulturen des "Stammes 19". So wurden in den USA von 1941 - 1954 21,3 Millionen Kälber schutzgeimpft, wobei die Zahl der Impflinge von Jahr zu Jahr anstieg, während der Infektionsindex in der gleichen Zeit von 11,5 % auf 2,6 % absank. In Bayern wurden in den Jahren 1948 - 1954 187000 Kälber mit Buck 19 geimpft.

Für den Immunisierungserfolg war die Wahl eines günstigen Impftermins von großer Bedeutung. Die Anwendung von Buck 19 bei graviden Kühen wurde seit längerem nicht nur wegen der gelegentlich auftretenden Verkalbefälle einheitlich abgelehnt, sondern auch wegen der jeweils neugeschaffenen Dauerreagenten (WILLET 81). Auch darüber herrschte bei Forschern weitgehend Übereinstimmung, daß das Impftermin auf jeden Fall vor dem Zeitpunkt der ersten Konzeption festzusetzen sei. Welches aber schließlich das beste Impftermin sei, darüber bestand lange Zeit erhebliche Meinungsverschiedenheit. SEELEMANN befürwortete früher sogar ein Impftermin von 12 - 15 Monaten, während ALBIEN (1) als günstigste Zeit eine solche von 9 - 12 Monaten ansieht. BUCK und COTTON (10) empfahlen ein Impftermin von 4 - 6 Monaten. Heute hat man sich nun einheitlich, mit Rücksicht auf einen langen Impfschutz und mit Rücksicht auf eine kürzere Zeit dauernde

positive serologische Reaktion, auf ein Impfalter zwischen 4 - 8 Monaten festgelegt (SCHELLNER 57, ROLLF 54, MEYN 48, KALICH 36).

Trotz der vielen Vorteile machen sich, insbesondere wenn das Impfalter von 4 - 8 Monaten überschritten wird, nicht zu übersehende Nachteile der Jungtierimmunisierung bemerkbar. Bei zu hohem Impfalter vor allem, der kurze und unsichere Impfschutz. Als wesentlich unangenehmer empfunden wird jedoch das Persistieren der Impftiter bei einem Teil der Impflinge, die mit Buck 19 immunisiert wurden.

C. Zur Frage der Bluttiterspistenz nach der Schutzimpfung Versuche die Bluttiterspistenz zu umgehen

1.) Impfung mit Stamm Buck 19

Von einem persistierenden Bluttitr können wir dann sprechen, wenn das Blutserum der Impflinge ein Jahr nach der Impfung in der Agglutinationsprobe noch positiv reagiert.

Das Zustandekommen persistierender Bluttitr wurde durch das Verimpfen abgeschwächter, jedoch lebender Erreger erklärt. Diese Erreger bewirken nicht nur die Immunkörperbildung, sondern rufen im gleichen Maße auch diagnostische Antikörper (Agglutinine) hervor, die je nach der Reaktionslage des Körpers, des Impfstoffes und des gewählten Impfalters erst gleichzeitig oder sogar noch später als die Immunkörper aus dem Blutkreislauf verschwinden. Ist der Prozentsatz an persistierenden Titern bei mit Buck 19 immunisierten Jungrindern auch verhältnismäßig gering, so ist doch in der Praxis gerade diese Erscheinung sehr störend.

HARRING und TRAUM (30) berichteten über 5 % persistierender Titr bei Tieren, die in der ersten Trächtigkeit standen und im Alter von 8 Monaten geimpft worden waren. 90 % der Tiere reagierten nach einem Zeitraum von 9 Monaten negativ. RABSTEIN und WELCH (52) beobachteten an drei Rindergruppen den Titrverlauf nach der Impfung. Die erste Gruppe umfaßt 642 Tiere, die im Alter von 3 - 8 Monaten geimpft wurden. Die zweite Gruppe besteht aus 89 Tieren, die im Alter von 9 - 12 Monaten geimpft

wurden. Die dritte Gruppe mit 65 Impflingen hatte ein Impfalter von 13 - 21 Monaten. Zwei Wochen post vaccinationem waren alle Tiere blutpositiv, und zwar mit Titern, die höchstens die Verdünnung 1 : 200 erreichten, 9 Monate nach der Impfung waren von Gruppe I 91 %, von Gruppe II 50 % und von Gruppe III 20 % blutserologisch negativ geworden. Nach insgesamt 18 Monaten post vaccinationem zeigte die erste Gruppe noch 1,4 % positive und 3,4 % fragliche, die dritte Gruppe dagegen noch 20 % positive und 40 % fragliche Reagenten. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß nach einem steilen Abstieg des Bluttiters kurz nach der Impfung der Tiere, umso länger Reagenten bleiben, je älter sie zur Zeit der Impfung waren. SPECKER (75) impfte 56 Jungrinder im Alter von 5 - 15 Monaten zweimal mit je 5 ccm Stamm 19 Vaccine. Anschließend unterzog er die Impflinge monatlichen Blutkontrollen. 7 Monate post vaccinationem reagierten 71 % und 10 Monate post vaccinationem 83 % der Tiere wieder völlig negativ. Von den 56 Tieren zeigten nach 10 Monaten noch 5 einen Bluttiters von 1 : 50 und drei Tiere einen Bluttiters von 1 : 25.

Durch Vergleich der persistierenden Bluttiters mit dem Impfalter konnte auch SPECKER (75) deutlich beobachten, daß mit zunehmendem Impfalter die Agglutinationstiter länger bestehen bleiben. MOORE und MICHELL (50) prüften dieselbe Frage an 45 geschlechtsreifen und 68 trächtigen blutnegativen Tieren. Von der ersten Gruppe zeigten nach zwei Jahren noch 17,7 % und von der zweiten Gruppe noch 60,6 % einen persistierenden Bluttiters. Der Einfluß von Alter, Geschlechtsreife und Trächtigkeit ist also klar ersichtlich. Hierzu kommt die damit steigende Möglichkeit der Dauerausscheidung des Impfkeimes.

Auch SEELEMANN (72) befaßte sich eingehend mit dem Problem in Impfbeständen. Er beobachtete nach Impfungen mit Stamm Buck 19 an sich niedere Blutwerte, obwohl die Impflinge bereits zum Teil über ein Jahr alt waren, während er bei 9 Impflingen des selben Jahrganges nach drei Monaten post vaccinationem nur noch einen positiven Bluttiters fand, konnte er bei drei Kühen mit einem Impfalter von 12 Monaten noch 3 - 4 Jahre nach der Impfung einen Titer von 1 : 20 - 1 : 40 beobachten.

Derselbe Autor (68) weist später auf die Bedeutung des Impfalters bei Buck 19 Schutzimpfung hin. Bei Tieren, die von 5 - 9 Monaten schutzgeimpft wurden, wurden 2 % persistierende Agglutinationstiter noch bis zu

einem Alter von 50 Monaten festgestellt. Bei Tieren, die zur Zeit der Impfung 9 - 16 Monate alt waren, wurden bei 12 % innerhalb der gleichen Zeit persistierende Titer gefunden.

GRAMATZKI und TEUTE (29) zeigten an Hand eines Untersuchungsmaterials von 5250 Blutproben von 270 Jungrindern, durch monatliche Kontrolle während drei Jahren bei Buck 19 Impfung im Alter von 5 - 9 Monaten, die große Bedeutung der Titerpersistenz bei Impfungen. Unter Zugrundelegung des Bonner Beurteilungsschlüssels der Blutserumlangsamagglutination vom 17.2.1956 waren nach 18 Monaten noch 19,5 % der Impflinge positiv und 35,9 % zweifelhaft. Nach 24 Monaten reagierten noch 4,3 % positiv und 19,5 % zweifelhaft. Nach 30 Monaten fanden die Autoren noch 7,1 % zweifelhafte Titer.

2.) Impfversuche mit sogenannten Idealvaccinen

Es fehlte nicht an Versuchen, Mittel und Wege zur Herstellung einer Idealvaccine zu finden. HUDDLESON (22) wollte mit der Mucoid Phase eines *Brucella suis* Stammes bei Impfungen neben einer guten Immunisierung nur schwache und kurz anhaltende Agglutinationstiter hervorrufen.

SEELEMANN, PILZ und MEYER (71) verarbeiteten einen durch häufige Passagen abgeschwächten Bang-Stamm zu einer Vaccine, die bei ihrer Verimpfung auf Kälber nur geringe Bluttiters hervorrief.

Immunisierungsversuche an weißen Mäusen zeigten gute Ergebnisse, jedoch praktische Erfahrungen an Rindern mit dieser Vaccine fehlen noch.

SEELEMANN und BÖRGER (64) bezeichneten erst in jüngster Zeit die Frage nach einem besseren Impfstoff, möglicherweise einen Totimpfstoff gegen Brucellose immer noch als aktuell. Zu ihrer Beantwortung impften die Verfasser in einem brucelloseverseuchten Bestand Kälber in einem Alter von durchschnittlich 11 1/2 Monaten vergleichend mit einem Adsorbatimpfstoff aus Stamm 19 (Totimpfstoff) und mit einer stallspezifischen Lebendvaccine. Da ungeimpfte Kontrollen in dem Bestand nicht verbleiben konnten, diente eine weitere mit dem Stamm 19 geimpfte Gruppe zum Vergleiche. Insgesamt wurden 170 Kälber geimpft, von denen nach drei Jahren noch 127 vorhanden waren. Daß die Ansteckungsmöglichkeit in dem betreffenden Bestand

sehr groß war, wird daraus geschlossen, daß Impfdurchbrüche auch bei solchen Tieren vorkamen, die mit Stamm 19 geimpft worden waren. Die Ergebnisse des Versuches zeigen eindeutig, daß die Lebendimpfung den geringsten Schutz entfaltet. Die Lebendimpfstoffe (Stamm 19 und stallspezifische Vaccine) erwiesen sich dem Totimpfstoff deutlich überlegen.

Was nun den Impfschutz angeht, der im allgemeinen mit dem von Stamm 19 im besonderen betrifft, so müssen wir uns hierbei darüber im Klaren sein, daß auch der beste Impfstoff nicht mehr leisten kann, als die natürliche Durchseuchung leistet. Da man erfahrungsgemäß schon diese keine solide Immunität hinterläßt, so wird man eine solche von der aus Stamm Buck 19 gewonnenen Vaccine auch nicht erwarten können (MEYN 48). Solchermaßen scheint das Problem einer dauerhaften Immunität sowohl auf natürlichen als auch auf künstlichen Wege gar nicht lösbar zu sein. Darum wird jede auch noch so gute Vaccine keine sogenannte Idealvaccine darstellen, sondern im bestenfalls die durch natürliche Durchseuchung und geringer diagnostischer Antikörperbildung erfüllten.

Die Tatsache, daß bei einem Teil der Impflinge auftretenden persistierenden Titer spricht für die Fähigkeit der Impfkeime, sich im Organismus anzusiedeln. Bei einem Teil der geimpften Tiere konnte man diese Titer bis zu einem Alter von 8 Jahren und darüber erhalten, oder stellten sich, nachdem sie schon verschwunden waren, wieder ein. Bei den Untersuchungen, die MEYN durchgeführt hat, haben 40 % der Impflinge so reagiert. Diese Erscheinung kann seines Erachtens nur darauf zurückgeführt werden, daß sich die Buck 19 Keime in den Geweben des Impflings ansiedeln und dadurch die Antikörperbildung erhalten.

Daraus würde also resultieren, daß es sich bei den sogenannten persistierenden Titern um echte, versteckte Impfinfektionsherde handelt, von denen nur ein geringer Teil als solche erkannt werden kann. Diese Titer können also wären, die eines Tages wieder völlig verschwinden.

Auch in diesem Punkt erscheint es ausgeschlossen, eine sogenannte Idealvaccine zu finden, die von einem bestimmten Zeitpunkt an den Schutz garantiert. Da aber eine unterschiedliche Beurteilung, eine Differenzierung von Impfstoffen notwendig ist, so kommt es zu einer gewissen Klassifizierung, die nicht genügend wissenschaftlich erklärt ist, wird es sich zweifellos lohnen, dieses wichtige Problem weiterhin einer wissenschaftlichen Untersuchung zu führen.

3. j Versuche und Methoden zur Differenzierung von Impf- und Infektionstitem

LIEBEMANN, BÖCKE und MEYER (38) untersuchten Placenten und Organe von Schlachttieren mit erhöhtem Bluttitier im Kulturverfahren. Von 22 Nachgeburten gelang der Nachweis von Brucellen lediglich in 6 Fällen.

Die isolierten Stämme erwiesen sich im Thionin und Katalase-Test als virulente Vertreter von *Brucella abortus*, aber nicht als Vertreter der Impfstamme Buck 19. Dies beweist, daß in manchen Fällen hinter einem irrtümlich als positivierend angenommenen Impfstiter eine natürliche Infektion verborgen ist.

Diese Differenzierungsmethode kann aber naturgemäß nicht voll befriedigen, da es sich ja um Schlachtbefunde handelt. Darum war man immer, seit es die Schutzimpfung gibt, auf der Suche nach Methoden, die einfach und intra vitam durchführbar waren.

DICK, VENSKE und YORK (17) schlugen folgendes Untersuchungsverfahren vor: Nach Feststellung des vorhandenen Bluttiters bei zu untersuchenden Tieren, werden 5 ccm Buck 19 Vaccine als Testvaccine injiziert und zwischen 6 und 17 Tagen darauf eine Nachkontrolle des Tiers vorgenommen. Bei geimpften Tieren steigt nach Ansicht der Autoren der Bluttitier an, während bei natürlich infizierten derselbe konstant bleibt. Die Verfasser suchen diesen Effekt damit zu erklären, daß natürlich infizierte Tiere vorzuziehen als mit Antigenen getränkt angesehen werden müssen, mit Buck 19 immunisierte Tiere hingegen nicht. So ist das nochmalige Steigen der Bluttitier bei geimpften und das Konstantbleiben der Bluttitier bei natürlich infizierten Tieren zu erklären.

BARNEK (3) brachte dasselbe Verfahren mit abgetesteter Buck 19 Vaccine zur Anwendung. Er fand, daß natürlich infizierte Kühe nach der Injektion keinen Titeranstieg aufwiesen. Bangireis, bzw. nur geimpfte Tiere reagierten 10 Tage vor Vaccinationem mit dem 1,5 - 5 fachen Wert des zur Zeit der Impfung bestehenden Titers.

BARNER, OBERST und ATKINSON (4) wählten Buck 19 Vaccine an, um Rinder zu impfen, die verschiedene serologische Reaktionen zeigten. Es handelt sich dabei jeweils um bekannte infizierte Tiere und um solche,

die im geschlechtsreifen Alter immunisiert wurden, aber einen ebenfalls bekannten Titer hatten. Diese Forscher kamen wiederum zu dem Schluß, daß die von vorneherein festgestellte Titerhöhe als diagnostisches Maß zur Differenzierung von Vaccinations- und Infektionstiter dient.

KING, VENSKE und EDGINGTON (37) prüften diese Untersuchungsmethoden nach, beobachteten aber bis zu 60 % Fehlergebnisse.

Van DRIMMELEN (21) glaubt dagegen eine Unterscheidung zwischen Impf- und Infektionstiter durch die Abortus Bang Ringprobe treffen zu können. Er beobachtete den negativen Ausfall der Reaktion bei schutzgeimpften Kühen 4 Monate post vaccinationem. Diese Beobachtung wurde von BECK (6) nachgeprüft. An einem Material von 225 im Jugendalter schutzgeimpften Kühen fand er in 3 % der untersuchten Fälle eine positive Reaktion in den Milchproben. Der Autor führte diese Reaktion auf natürliche Superinfektion zurück und mißt dem Verfahren - obwohl die ABR bei geimpften Tieren negativ anzeigte - keine allzu große Bedeutung bei.

Eine praktische Nutzenanwendung ist allein deshalb nicht möglich, weil es sich bei den zu prüfenden Impfungen größtenteils um Jungtiere handelt, die noch nicht in der Laktation stehen. Für die Seuchenbekämpfung ist es aber ausschlaggebend, daß Jungrinder nicht zur Deckung gebracht werden, solange sie noch positive Blutwerte aufweisen.

BÜRKI (12) machte zur Differenzierung zwischen Impf- und Infektionstitem Versuche mit dem Coombstest im Vergleich zur KBR und Blutserumlagsam-agglutination. Er stellte dabei fest, daß bei infizierten Tieren im Gegensatz zu geimpften der Coombstest um 3 - 5 Titerstufen höher liegt als die KBR und die BSLA. Darin sieht BÜRKI eine Möglichkeit zwischen Impf- und Infektionstitem zu entscheiden.

TERPSTRA und ACKERMANN (76) wollten durch den Agglutininnachweis im Scheidenschleim die Unterscheidung von Impf- und Infektionstiter erreichen. Nach den bisher gesammelten Erfahrungen erscheint diese Methode jedoch äußerst zweifelhaft.

HELLMANN (32) berichtet über ein in den USA gebräuchliches Verfahren, das allerdings nur in einem großzügigen Rahmen die Abgrenzung der Impf-

titer gegen die Infektionstiter zuläßt. Es werden in Amerika die mit Stamm 19 geimpften Tiere grundsätzlich gekennzeichnet und gelten bis zu einem Alter von 18 Monaten ohne weiteres als brucellosefrei. Bei späteren Untersuchungen ist ein Grenztiter vorgeschrieben, der um eine Stufe höher liegt als bei ungeimpften Tieren. Verdächtige und niedrigliegende positive Titer werden zu einem erheblichen Teil auf unspezifische Antikörper zurückgeführt. Das gilt besonders, wenn es sich um ungeimpfte Tiere handelt. Der unspezifische Antikörpernachweis bei der Agglutinationsreaktion läßt sich weitgehend ausschalten. Es wird das mit Antigen verdünnte Serum auf 65° C erwärmt, oder aber es wird ein angesäuertes Antigen (pH 3,5) verwandt. Im Rahmen ausgedehnter Untersuchungsreihen, die von dem Landwirtschaftsministerium durchgeführt worden ist, konnten 89 % der verdächtigen Tiere nach Anwendung des Hitzetestes negativ beurteilt werden. Es wird angeregt, die in USA entwickelte Methode zur Erkennung der Impftiter auch in Deutschland im Rahmen der laufenden Brucellosebekämpfungsmaßnahmen in die Untersuchungsgänge einzubeziehen.

Über eine neuartige Methode der Titerdifferenzierung berichtet der Russe LEONOW (zitiert nach 26). Er zog die Abortin - Allergie - Probe zur Untersuchung von Impf- und Infektionstitern heran. Dabei stellte er an Hand von zahlreichen Untersuchungen fest, daß die Allergie-Reaktion bei natürlich infizierten Tieren ein negatives Ergebnis zeigt. Entsprechende Erfahrungsberichte aus anderen Ländern liegen bis jetzt noch nicht vor, da sich die Abortin - Allergie - Probe bis jetzt noch als sehr unzuverlässig gezeigt hat. Die Unbrauchbarkeit der Bang - Allergie - Probe hinsichtlich ihres diagnostischen Wertes bestätigen WOLF und BEHR (82). Zur Verimpfung gelangte ein von WOLF aus Brucellen des Stammes Buck 19 extrahiertes Polysaccharid. Die von beiden Autoren an kleinen, Bang infizierten Versuchstieren und Rindern durchgeführten Untersuchungen haben nach intrakutaner Verabreichung eine negative Hautreaktion ergeben.

SEELEMANN, BÖRGER und MEYER (67,68) wiesen auf Grund ihrer Untersuchungen auf die Unterscheidung von Impf- und Infektionstitern, durch den jeweiligen negativen Ausfall der Meinicke Reaktion bei Impfungen hin. Einen guten Maßstab dafür, daß eine natürliche Infektion nicht vorhanden ist oder nicht erworben wurde, sehen sie in der Tatsache, daß bei den Impfungen mit zur Zeit etwas höheren Agglutinationstitern im Gegensatz zu natürlich infizierten Tieren die Meinicke Reaktion und auch die Sachweh-Reaktion sehr bald negativ werden und negativ bleiben.

D. Die Meinicke Flockungsreaktion

1.) Wesen der Reaktion

Nach MEINICKE (46) beruht die sogenannte "Lipoidbindungsreaktion" auf einer Ausflockung des antikörperhaltigen Blutserums durch das zugefügte Antigen und die Organlipoide. Diese spezifische Ausflockung kann durch Kochsalzlösung nicht wieder gelöst werden, während Ausflockungen in einem Serum ohne spezifische Antikörper durch eine höher prozentige Kochsalzlösung zum Verschwinden gebracht werden können. Der eigentliche Wirkungsmechanismus dieser Reaktion ist bis heute noch nicht restlos geklärt. Teilweise wird dieses Phänomen als eine echte Antigen-Antikörper-Reaktion aufgefaßt, während sie von anderen Autoren (BUSS 11 u. a.) als Ausdruck einer typischen Serumlabilitätsreaktion gewertet wird. Letztere Annahme basiert auf den besonderen Beziehungen, die sich zwischen den Globulinen des Blutserums einerseits und den künstlich zugefügten Lipoiden andererseits ergeben. So sollen die sehr reaktionsfähigen Gamma-Globuline des Blutserums, die die Träger der spezifischen Antikörper sind und im infizierten Organismus vermehrt auftreten, den Bluteiweißgehalt zu Ungunsten der Albumine beeinflussen, sodaß eine erhöhte Labilität des Serums bedingt wird. Diese erhöhte Labilität wird für die Ausflockung verantwortlich gemacht, die dann zustande kommt, wenn zu einem antikörperhaltigen Blutserum spezifisches Antigen und Organlipoide in Form des Meinicke-Extraktes zugesetzt werden. Dieser Tatsache wird auch bei der Einstellung der einzelnen Reagenzien (Serum, Antigen, Meinicke-Extrakt, Kochsalz) Rechnung getragen, und es ist wichtig, zur Vermeidung ungenauer, unterschiedlicher Ergebnisse, die einzelnen Reaktionssubstanzen richtig aufeinander abzustimmen.

2.) Über die Entwicklung und Leistungsfähigkeit der MFR

Die Flockungsreaktion nach MEINICKE wird in der Humanmedizin schon seit 1917 zur Lues-Diagnose als Ergänzung der Wassermann'schen-Reaktion herangezogen. Auf Grund der günstigen humanmedizinischen Erfahrungen wurde sie bald von der Veterinärmedizin übernommen. Die Reaktion soll in der Humanmedizin die technisch komplizierte Komplementbindungsreaktion (KBR) zu ersetzen versuchen. Diese Absicht wurde aber erst in die Tat umgesetzt, als es MEINICKE gelang, das Verfahren zu einer technisch einfachen und schnell durchzuführenden Methode zu entwickeln. Um dies zu

erreichen, arbeitete MEINICKE vier verschiedene Methoden aus. Die erste, die sogenannte "Lipoidbindungsreaktion" ist die "Wassermannmethode". Sie hat nur theoretische Bedeutung erlangt und beruht auf der Erfahrung, daß Ausflockung positiver Seren durch geringen Wasserzusatz verhindert werden. Negative Seren werden hingegen zur Ausflockung gebracht.

Bei der zweiten von MEINICKE ausgearbeiteten Methode (MR) werden sowohl positiv als auch negativ reagierende Seren ausgeflockt. Durch Hinzufügen einer abgestimmten Menge physiologischer Kochsalzlösung kommt es bei negativen Seren zur Auflösung der Flocken, während die Flockung in positiven Seren bestehen bleibt.

Die dritte Modifikation (DM) ist eine Vereinfachung der zweiten. Die Kochsalzlösung wird sofort mit Extrakt und Antigen zusammen dem fraglichen Serum zugefügt, sodaß eine Ausflockung der negativen Seren von vornherein verhindert wird.

BELTING (5), LENZ (38) und DEHNER (15) versuchten diese für die Lues-Diagnostik ausgearbeiteten Modifikationen (MR und DM) für die Veterinärmedizin zu verwerten. BELTING konnte eine Überlegenheit der MR über die Agglutination feststellen. LENZ und DEHNER kommen dagegen einmal wegen der unbefriedigenden Untersuchungsergebnisse, als auch wegen der schwierigen Technik und Beurteilung zu dem Ergebnis, daß die Reaktion weder als Ersatz der KBR noch der Agglutinationsreaktion geeignet sei.

Durch Verbesserung des Lipoid-Extraktes gelang es MEINICKE, die DM-Reaktion zur Trübungsreaktion auszuarbeiten. Diese Modifikation fand in der Lues-Diagnostik in großem Umfang Anwendung, dagegen versagte sie in der veterinärmedizinischen Diagnostik noch vollständig (WEBER 80).

Durch eine weitere Verstärkung des Lipoid-Extraktes gelang es MEINICKE dann, die Trübungsreaktion zu einer Klärungs-Reaktion auszubauen (MKR). Bei dieser vierten Modifikation kommt es bei positiven Seren nach der Trübung innerhalb von 18 - 20 Stunden zu einer Ausflockung und damit zur Klärung der überstehenden Flüssigkeit. Der Nachteil der verzögerten Ablesung konnte die Zentrifugation des Serum-Antigen-Extrakt-Kochsalzgemisches für 20 Minuten bei 2000 U/min beseitigt werden. Nach dem Zentrifugieren wird die überstehende Flüssigkeit vorsichtig vom Sediment abgegossen und die Reagenzgläser umgekehrt in ein geeignetes Gestell

gehängt. Ein scharf umschriebener Sedimentkopf zeigt so einen positiven Reaktionsausfall an, während ein Auflösen und Herabfließen des Sedimentes an der Röhrchenwand ein negatives Ergebnis bedeutet.

1931 empfahl MEINICKE (44, 45) diese Klärungs- bzw. Flockungsreaktion für die Brucellen-Diagnostik, nachdem er sie selbst an 281 Rinderblutproben erprobt hatte. Durch besondere Einstellung des Extraktes zeigte sich bei Verwendung von chinosolhaltigem Antigen ein Sodazusatz für die Kochsalzlösung zur Vermeidung von Eigenhemmung als nicht mehr erforderlich. SACHWEH (59) modifizierte die Reaktion noch zur sogenannten "Sachweh Flockungsreaktion (SR)". Beide Verfahren wiesen keine grundsätzlichen Unterschiede auf. Sie unterschieden sich etwas im Extrakt und ferner in der Konzentration der Kochsalzlösung, die zur Verdünnung der Antigen verwandt wird. MEINICKE benutzt eine 3,5 %ige NaCl Lösung, SACHWEH eine 5 %ige.

Nach SACHWEH ergab die Flockungsreaktion mit seinem Extrakt und dem darauf abgestimmten Antigen sehr genaue Ergebnisse. Er hat sogar nach seinen Angaben noch Fälle als bangpositiv ermitteln können, die bei der Agglutination oder KBR negativ ausfielen. Eigenhemmungen kamen selten vor, wenn das Antigen aus möglichst vielen Brucella-Stämmen hergestellt war. SACHWEH registrierte unter 879 untersuchten Blutseren 219 Agglutination und KBR positive Proben, die Flockungsreaktion dagegen registrierte 11 weitere positive Fälle. Dies bedeutet eine klare Überlegenheit der Flockungsreaktion.

Aus den Untersuchungen von PRÖSCHOLDT (51) geht hervor, daß unter Verwendung beider Extrakte (MEINICKE und SACHWEH) fast völlige Übereinstimmung erzielt wurde. Durch die FR wurden am meisten positive Proben erfaßt. Besonders hervorzuheben ist, daß die FR bei einer Zahl von Blutseren eine positive Reaktion ergaben, obgleich KBR und BSLA negativ ausfielen. Diese Beobachtung wurde allerdings nur in infizierten, nicht aber dagegen in abortus freien Beständen gemacht.

PRÖSCHOLDT hat schon damals eine Standardisierung der Extrakte gefordert, weil sich verschiedene Chargen nicht gleichmäßig verhielten. Sind die Extrakte jedoch einwandfrei, so sind die FR sowohl der Agglutination als auch der KBR in der Erfassungsbreite der infizierten Tiere überlegen.

Zu fast übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen kamen EICKMANN und ESCHBAUM (23). Sie halten die FR für eine einfach auszuführende Methode, die mit Sicherheit die erfolgte Infektion anzeigt.

FELDT (24) prüfte 3634 Blutseren vergleichend in BSLA, KBR und den Flockungsreaktionen nach MEINICKE und SACHWEH, auf Abortus Bang. Von 1000 positiven Proben wurden mit der Flockungsprobe 97,6 %, mit der KBR 70,3 % und mit der BSLA nur 54 % erfaßt. Auf Grund dieser Ergebnisse empfiehlt FELDT die Flockungsreaktion mit der Agglutination zusammen in die Bang-Diagnostik einzuschalten.

Ebenso sprechen sich DIERNHOFER, HAIDL und MEYER (47, 11) durchaus für die Brauchbarkeit der MFR als Zusatzreaktion zur BSLA aus. Sie betonen jedoch die besondere Wichtigkeit der genauen Einstellung des Antigens.

SEELEMANN und PFEFFER (70) machten die Beobachtung, daß die Meinicke-Reaktion durchwegs etwas klarer als die SR abzulesen war. Bei der MFR tritt der Unterschied zwischen positiver und negativer Reaktion infolge glatteren Auslaufens der negativen Röhrchen und Kontrollen besser hervor. Mit Hilfe der SR wurden jedoch mehr positive Fälle angezeigt, so daß die Reichweite der SR als breiter angesehen werden mußte. SEELEMANN (62, 63) und PFEFFER, BÖRGER und MEYER (64, 65) schlagen jedoch eine parallele Anwendung der BSLA und der Meinicke-Reaktion vor, da der infolge des Todes von SACHWEH, nicht mehr seiner Kontrolle unterliegende Extrakt, nicht mehr so gut funktioniert wie früher. Außerdem können bei der Beurteilung sogenannter normaler Grenztiter durch MFR wertvolle Aufschlüsse erzielt werden, welche die Beurteilung von Proben einzelner Tiere, wie auch ganzer Bestände sichern helfen. Es ist erwiesen, daß das Ansetzen der Agglutination allein nicht ausreicht, um in allen Fällen eine Probe oder einen Bestand richtig beurteilen zu können. Hier stellen die Flockungsreaktionen eine wertvolle diagnostische Bereicherung dar, die die Agglutinationsmethode ergänzen und zu einer eindeutigen Beurteilung führen kann.

3.) Nachteile der MFR

Obwohl nun die Flockungsreaktion mit Meinicke-Extrakt und zum Teil auch mit Sachweh-Extrakt seit über 30 Jahren in deutschen Instituten mit zur Untersuchung von Milch- und Blutproben auf Abortus-Bang-Antikörper angewendet worden ist, bestehen heute noch verbreitete Zweifel über ihren Wert.

SCHÜRINNER (52) zweifelt generell an der Spezifität der Meinicke-Reaktion. In Anbetracht jedoch seiner geringen Erfahrungen mit diesem Problem zum Zeitpunkt seiner Dissertation, glaubt SEELEMANN (67) diesem Einwand wenig Bedeutung beimessen zu können.

DIERNHOFER, HAIDL und MEYER (43) glauben, daß unspezifische Ausflockungen infolge Endometritis, Abszessen, Tuberkulose, Leberegel, d.h. durch entzündliche Prozesse im Organismus entstehen können.

DIERNHOFER und HAIDL (19) wiesen ferner auf Grund ihrer methodischen Untersuchungen auf irreführende Ergebnisse bei der serologischen Bang-Diagnostik hin. Diese ergeben sich, wenn mit einer auf besondere Empfindlichkeit eingestellten Flockungsreaktion und einer unempfindlichen Technik gearbeitet wird.

TINGLER, NEUMANN und KAHLCHE (79) lehnen die MFR in Verbindung mit der BSLA als nur bedingt brauchbar ab. Die Verfasser begründen ihre Ansicht damit, daß sie abgesehen von persistierenden BSLA Titern auch eine Persistenz der Meinicke-Reaktion festgestellt haben. Diese blieb teilweise monate- bis jahrelang bestehen, sodaß dadurch immer wieder die Anerkennung der Bestände hinausgezögert und zum Teil inhibiert wurde. Das bedeutet also, daß die MFR wohl als diagnostische, nicht aber als differentialdiagnostische Brucellose-Reaktion zur Unterscheidung von Impf- und Infektionstitern in Frage kommt.

E. Zur Frage der Auswahl geeigneter Impftiere für Vergleichsuntersuchungen von MFR und BSLA

Die Frage der Unterscheidung von Impf- und Infektionstitern bei mit Stamm Buck 19 aktiv schutzgeimpften Jungtieren ist, wie aus dem Schrifttum hervorgeht, noch in keiner Weise befriedigend gelöst. Dieser Frage kommt aber größte praktische Bedeutung zu, besonders in den zur amtlichen Anerkennung der Brucellenfreiheit anstehenden Beständen.

Die Mehrzahl der bisherigen Versuchsergebnisse, welche den Vergleich der Blutserumlangsamagglutination mit der Meinicke-Reaktion zum Gegenstand hatten, mangelten an der geeigneten Auswahl der Versuchstiere.

Die zu untersuchenden Rinder stammten in der Regel aus verseuchten, also nicht brucellosefreien Beständen, in denen folglich mit Impflingen zu rechnen war, die sowohl neu infiziert waren, als auch mit solchen, die lediglich einen Impftiter besaßen. Somit dürfte eine Beurteilung der Meinicke-Reaktion als Differenzierungsmethode nicht einwandfrei möglich gewesen sein. Da es sich aber bei der Meinicke-Reaktion um eine in ihrem diagnostischen Werte umstrittene Probe handelt, ist ihr Wert schwerlich an einem ebenso unbekannten Untersuchungsmaterial zu erproben. Darum dürfte es bei Tieren aus verseuchten Beständen, deren persistierende Bluttitel erst 3 - 5 Jahre nach der zweiten Buck 19 Schutzimpfung festgestellt wurden, nur schwer zu unterscheiden sein, ob ein positiver Meinicke Wert in Verbindung mit einem deutlich positiven Agglutinationswert von 1 : 20 einen noch persistierenden Titer, oder schon einen beginnenden Reinfektionstiter darstellt.

Diese Entscheidung fällt deshalb schwer, weil die Tiere in dieser langen Zeit in einer verseuchten Umgebung oft dazu Gelegenheit hatten, sich wieder zu infizieren. Es ist auf diesem Wege also nicht mit Sicherheit möglich, eine in ihrem Wert umstrittene Reaktion an ungenügend bekannten Tieren zu erproben.

III. EIGENE VERSUCHE

A) Material und Methode

1.) Auswahl der Versuchstiere

Von diesen Überlegungen ausgehend habe ich für meine Versuche Jungrinder herangezogen, die aus amtlich anerkannten brucellosefreien Beständen stammten. Die Jungrinder wurden im Alter von 6 - 9 Monaten im Abstand von 4 Wochen zweimal mit ca. 5 ccm zu 3 Milliarden Keimen pro ccm Buck 19 Impfstoff geimpft.

Die Jungrinder stammen aus dem Gebiet der bayerischen Almwirtschaft um Ruhpolding. Des gemeinsamen Hochalmauftriebes wegen wurden die Jungtiere, ungeachtet ihrer Herkunft aus staatlich anerkannten bangfreien Betrieben, prophylaktisch vor und nach dem Almauftrieb mit Stamm Buck 19 immunisiert.

Die Erhebung der notwendigen Unterlagen wie Alter der Tiere, Alter zur Zeit der ersten und zweiten Schutzimpfung, sowie die Identität des Tieres wurden bei der Blutentnahme aufgezeichnet und an Hand des tierärztlich und amtstierärztlich geführten Impfplanes überprüft.

Das Blutserum der Impflinge wurde 1 - 3 Monate nach der zweiten Immunisierung zur Zeit des höchsten Bluttiters (30) der MFR und BSLA unterzogen.

Nach der sterilen Gewinnung des Blutes von den Versuchstieren wurde im Institut für Tierhygiene der tierärztlichen Fakultät in München zunächst die BSLA angesetzt. Nach dem Ablesen der Blutserumlängsamagglutinationstiter wurde von jedem gewonnenen Serum die Meinicke Flockungsreaktion geprüft.

2.) Ansatz der BSLA

Die Durchführung der Langsamagglutination erfolgt gemäß den "Richtlinien über die einheitliche Durchführung der serologischen Untersuchungsmethoden

zur Feststellung der Brucellose" des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten vom 17.2.1956.

Für die Agglutination wurde von jedem zu untersuchendem Serum die Verdünnung 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80 und 1 : 160 mit den dazugehörigen Kontrollen, bekannt positives und bekannt negatives Serum angesetzt. Die Verdünnungsreihen wurden nach folgender Methode hergestellt:

Mittels einer Pipette wurden 1,9 ccm Karbol-Kochsalzlösung in ein Reagenzröhrchen gefüllt. Drei weitere Röhrchen wurden mit jeweils 1 ccm Karbol-Kochsalzlösung beschickt. Dem ersten Röhrchen wurde nun das jeweils fragliche Serum in einer Menge von 0,1 ccm zupipettiert. So entstand eine Stammverdünnung von 1 : 20. Nach mehrmaliger gründlicher Durchmischung wurde nun 1 ccm des Serungemisches in das zweite Röhrchen von dort nach abermalig guter Durchmischung 1 ccm in das dritte Röhrchen und schließlich unter Wiederholung des gleichen Vorganges 1 ccm in das vierte Röhrchen überpipettiert. Nach Durchmischung des vierten Röhrchens wurde 1 ccm Serumverdünnung entfernt. Allen vier Röhrchen wurde nunmehr ein Tropfen der standardisierten Testflüssigkeit als Antigen aus einer genorinten Tropfpipette zugesetzt. Die Röhrchen, 1 ccm Serungemisch und ein Tropfen Antigen wurden kräftig durchgeschüttelt und anschließend 18 - 24 Stunden im Brutschrank bei 37 °C gehalten. Nach der Bebrütungszeit wurden die Agglutinationsergebnisse mit unbewaffnetem Auge im durchfallenden Licht abgelesen und sofort aufgezeichnet. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte nach dem Beurteilungsschlüssel gemäß den Richtlinien des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten vom 17.2.1956.

*Beurteilungsschlüssel:

1. Die Agglutinationsergebnisse sind mit unbewaffnetem Auge abzulesen.

Vollständige Agglutination und Sedimentation mit 100 %iger Klärung der überstehenden Flüssigkeit

(beim Ausschütteln Klümpchenbildung) = ++++

nahezu vollständige Agglutination mit 75 %iger Klärung der überstehenden Flüssigkeit

(beim Aufschütteln Klümpchenbildung) = +++

noch deutliche Agglutination mit etwa 50 %iger Klärung der überstehenden Flüssigkeit

(beim Aufschütteln noch Klümpchenbildung) = ++

noch Spuren einer Agglutination

(beim Aufschütteln geringe, feine Klümpchen) = +

keine Agglutination sichtbar, knipfartiger Bodensatz, der beim Neigen des Röhrchens ausläuft,

gleichmäßig getrübe Flüssigkeit = -

2. Als Maßstab für den Grad der Klärung der überstehenden Flüssigkeit dienten folgende Kochsalz-Testflüssigkeitsgemische:

Röhrchen	physiologische Kochsalzlösung	Testflüssigkeit	Klärung der überstehenden Flüssigkeit
1	4,0 ml		= ++++
2	4,0 ml +	1 Tropfen	= +++
3	4,0 ml +	2 Tropfen	= ++
4	4,0 ml +	3 Tropfen	= +
5	4,0 ml +	4 Tropfen	= -

3. Ein bejahendes Ergebnis liegt vor, wenn die Agglutination bei der Serumverdünnung von 1 : 40 deutlich positiv (++++, +++, ++) auftritt.

4. Ein verneinendes Ergebnis liegt vor, wenn das Serum in einer Verdünnung von 1 : 20 nicht (-) oder in Spuren (+) agglutiniert.

5. Ein zweifelhaftes Ergebnis liegt vor, wenn die Agglutination bei einer Serumverdünnung von 1 : 20 deutlich (+++, ++) auftritt und das Serum in einer Verdünnung von 1 : 40 gering + oder - agglutiniert. In diesen Fällen kann eine Ergänzungsreaktion zur Entscheidung herangezogen werden, wobei der Meinicke-Reaktion der Vorzug zu geben ist.*

3.) Ansatz der MFR

In ein Reagenzglas wurden für den Hauptversuch 1,0 ccm Meinicke Extrakt und in ein zweites 8,9 ccm 3,5 %ige Kochsalzlösung und 0,1 ccm Antigen gefüllt. Diese beiden Röhrchen wurden getrennt im Wasserbad innerhalb von 5 Minuten auf 56° C erwärmt, anschließend zusammengekippt und durchmischt. Gleichzeitig wurden für den Kontrollversuch im Wasserbad

2 Röhrchen getrennt mit je 1 ccm Extrakt und 9 ccm Kochsalzlösung auf 56°C erwärmt. Sodann wurde die Kochsalzlösung mit dem Extrakt vermischt und geschüttelt.

Dann wurde das Röhrchen des Hauptversuches mit 0,7 ccm des ersten Gemisches bei 56°C beschickt, in welchem sich bereits 0,1 ccm zu untersuchendes Serum befand. Das Röhrchen des Kontrollversuches wurde mit 0,7 ccm des zweiten Gemisches bei 56°C beschickt, in dem sich ebenfalls bereits 0,1 ccm zu untersuchendes Serum befand. Gleichzeitig wurde ein positiver Kontrollversuch angesetzt mit 0,7 ccm des ersten Gemisches und 0,1 ccm eines bekannten positiven Serums.

Sofort anschließend wurden diese Meinicke-Flaschen 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren wurde die über dem Sediment stehende Flüssigkeit vorsichtig abgegossen, die Röhrchen mit dem Boden nach oben in ein Reagenzglasgestell gegeben und nach 20 Minuten die Resultate abgelesen. Als positiv gelten diejenigen Proben und Kontrollproben, bei denen sich das Sediment knopfartig und scharf umschrieben vom Boden des Röhrchens abhob. Negativ wurden diejenigen Proben und Kontrollproben beurteilt, bei denen man den Bodensatz sofort auseinanderfließen und sich über die ganze Zentrifugenglaskuppe schleierförmig ausbreiten sah.

B. Untersuchungsergebnisse und Diskussion

Es wurden die Blutseren von 146, im Alter von 6 - 9 Monaten, mit Lebendkultur Buck 19 schutzgeimpften Jungrindern untersucht. Die BSLA und die Meinicke-Reaktion wurden minimal ein Monat, maximal drei Monate nach der zweiten Vaccination angesetzt. Es wiesen von den 146 Impfungen 138 positiv und 8 fraglich zu bewertende Bluttiters auf. Die Meinicke-Flockungsreaktion hingegen war bei allen 146 Blutseren als negativ zu beurteilen. Die Anteile der verschiedenen Bluttiterswerte verteilte sich wie folgt auf:

1 : 20 = 8, 1 : 40 = 28, 1 : 80 = 36, 1 : 160 = 74

Der Wert 1 : 160, unter welchen die Mehrzahl der Impfungen einzureihen sind, bedeutet jedoch nicht den Grenztiter, sondern lediglich das Ende der angesetzten Verdünnungsreihe.

SEELEMANN sieht nun in der Meinicke-Reaktion ein wertvolles Hilfsmittel zur Differenzierung von persistierenden Impftitern und Infektionstitern. Im Gegensatz zu natürlich infizierten Tieren, soll der negative Ausfall der MFR bei Impftieren ein guter Maßstab dafür sein, daß eine natürliche Infektion nicht erworben wurde. Bei den bei Impfungen teilweise zu beobachtenden erhöhten Normalwerten soll die MFR sehr bald negativ werden und auch negativ bleiben.

Dieser Standpunkt kann auf Grund meiner Untersuchungsergebnisse wegen der meist hohen Agglutinationswerte der Blutseren und der ausnahmslos negativen MFR-Ergebnisse unterstrichen werden. Eine Erweiterung der Ansicht von SEELEMANN und gleichzeitig eine Einschränkung der Auffassung von TILGNER, NEUMANN und KAHLCHE wäre nach meinen Ergebnissen dahingehend vorzunehmen:

Selbst bei hohem Titerstand der mit Buck 19 geimpften Jungrindern tritt keine positive MFR auf. Von einem allmählichen Negativ-Werden oder sogar von einer Persistenz der MFR wie TILGNER es bezeichnet, kann also nach diesen Ergebnissen nicht die Rede sein, da sogar die MFR zur Zeit des BSLA Titermaximums bei allen Versuchstieren negativ ausfiel.

In den von SCHELLNER (58) angegebenen 35 nicht zu klärenden Fällen, die sowohl einen Agglutinationstiter von 1 : 20 oder 1 : 40 gemeinsam mit einer positiven MFR besitzen, dürfte es sich wohl um positive, d.h. infizierte bzw. reinfizierte Tiere handeln. Denn die als praktisch bangfrei bezeichneten Bestände, aus denen die in Schleissheim untersuchten Sera der Impflinge stammten, waren nicht amtlich anerkannt brucellosefrei. Andernfalls wären diese Proben sicher nicht zwecks Anerkennung auf Brucellosefreiheit in die Bayerische Landesanstalt gelangt.

Es wären also nach meinen Untersuchungsergebnissen, die sowohl als positiv als auch als persistierend bezeichneten MFR-Reaktionen als echte Infektionen bzw. Reininfektionen zu werten. Denn es ist wohl anzunehmen, daß aus einem Untersuchungsmaterial von beinahe 6000 Impfungen (wie SCHELLNER es angibt 58), die teilweise bis fünf Jahre nach der Buck 19 Immunisierung noch untersucht wurden, Tiere bei 1 : 20 und 1 : 40 BSLA positiv und MFR positiv infiziert sind, nachdem die Möglichkeit sich zu infizieren, während dieser Zeit gegeben war.

Auf Grund vorliegender Ergebnisse müßten also Impflinge, die eine positive MF-Reaktion aufweisen, gleich welchen BSLA Titer sie besitzen, als infiziert oder reinfiziert bezeichnet werden. Die Tiere sollen deshalb als Reagenten behandelt und nach den dafür geltenden Vorschriften aus dem Bestand ausgemerzt werden.

Umgekehrt verhält es sich bei Impfungen, deren MFR negativ ausfällt, aber deren BSLA Titer nach einem angemessenen Zeitraum post vaccinationem noch positiv sind. Diese Titer wären als persistierende Titer zu bezeichnen und deshalb zu einer nochmaligen späteren Untersuchung zurückzustellen oder zur amtlichen Anerkennung freizugeben.

Die Meinicke-Flockungsreaktion hat als zweite Reaktion, parallel zur Agglutinationsreaktion, zur Klärung zweifelhafter Fälle bei der Unterscheidung von geimpften und infizierten Tieren in Impfbeständen, großen Nutzen und ihre wohlbegründete Bedeutung. Aus diesem Grund sollten wenigstens in allen wichtigen und zweifelhaften Fällen beide Reaktionen - die Blutserumlangsamagglutination und die MFR - durchgeführt werden, zumal da nach dem Beschluß des Veterinärausschusses vom 3. Juli 1958 auch positive Impftiter von 1 : 20 ab zu maßregeln sind.

TABELLE I

Lfd.Nr.	Alter z.Z. d.Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1:20	BSLA 1:40
1	6	9	-	+++	+
2	6	9	-	++++	+
3	7	10	-	+++	-
4	7	10	-	++	-
5	8	10	-	+++	-
6	8	10	-	++++	-
7	9	12	-	++++	+
8	9	12	-	++	-

Tabelle I zeigt die Zusammenstellung derjenigen Impftiere, die BSLA 1 : 20 deutlich positiv, 1 : 40 gering oder negativ reagieren. Die Meinicke Reaktion ist dagegen einheitlich negativ.

Das Lebensalter zur Zeit der Impfung steigt jeweils mit der laufenden Nummer von 6 - 9 Monaten. Der Untersuchungszeitpunkt nach der zweiten Vaccination steigt ebenfalls mit der laufenden Nummer jeweils von 1 - 3 Monaten.

TABELLE II

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1:40	BSLA 1:80
1	6	8	-	++++	-
2	6	9	-	++++	-
3	6	9	-	+++	-
4	6	9	-	++	-
5	6	9	-	++++	+
6	6	9	-	+++	+
7	6	9	-	++++	+
8	6	9	-	++++	+
9	7	9	-	++++	+
10	7	9	-	+++	-
11	7	10	-	++++	+
12	7	10	-	++++	+
13	7	10	-	+++	+
14	7	10	-	++++	+
15	7	10	-	+++	+
16	7	10	-	+++	-
17	8	10	-	++++	+
18	8	10	-	++	-
19	8	10	-	++++	+
20	8	11	-	++++	+
21	8	11	-	+++	-
22	8	11	-	++	-
23	8	11	-	+++	-
24	9	11	-	+++	-
25	9	11	-	+++	+
26	9	11	-	++++	-
27	9	12	-	+++	-
28	9	12	-	++++	+

Tabelle II zeigt die Zusammenstellung derjenigen Impftiere, die BSLA 1 : 40 deutlich positiv, 1 : 20 gering oder negativ reagieren. Die Meinicke Reaktion ist dagegen einheitlich negativ.

TABELLE III

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1:80	BSLA 1:160
1	6	7	-	+++	-
2	6	8	-	++	-
3	6	8	-	+++	-
4	6	8	-	++	-
5	6	9	-	++++	-
6	6	9	-	+++	+
7	7	8	-	+++	+
8	7	8	-	+++	+
9	7	8	-	+++	-
10	7	8	-	+++	+
11	7	9	-	++++	-
12	7	9	-	++++	+
13	7	9	-	++++	-
14	7	9	-	+++	+
15	7	9	-	+++	-
16	7	10	-	++	-
17	7	10	-	++	-
18	7	10	-	++	-
19	7	10	-	++	-
20	7	10	-	++	-
21	7	10	-	++++	+
22	8	9	-	++	-
23	8	9	-	+++	+
24	8	10	-	+++	+
25	8	10	-	+++	-
26	8	10	-	+++	-
27	8	11	-	++++	-
28	8	11	-	++++	-
29	8	11	-	++++	-
30	8	11	-	+++	-

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Unterschg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1:80	BSLA 1:160
31	8	11	-	+++	+
32	8	11	-	++++	+
33	8	11	-	++	-
34	9	10	-	+++	-
35	9	12	-	+++	+
36	9	12	-	+++	+

Tabelle III zeigt die Zusammenstellung derjenigen Impftiter, die BSLA 1 : 80 deutlich positiv, 1 : 160 gering oder negativ reagieren. Die Meinicke Reaktion ist dagegen einheitlich negativ.

TABELLE IV

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1 : 160
1	6	7	-	++++
2	6	7	-	++
3	6	7	-	++++
4	6	7	-	++++
5	6	8	-	++
6	6	8	-	++++
7	6	8	-	+++
8	6	8	-	++
9	6	8	-	+++
10	6	9	-	++
11	6	9	-	++
12	6	9	-	+++
13	7	8	-	++++
14	7	8	-	++++
15	7	8	-	+++
16	7	8	-	++++
17	7	8	-	+++
18	7	8	-	++++
19	7	8	-	+++
20	7	8	-	++++
21	7	8	-	++++
22	7	8	-	++++
23	7	8	-	+++
24	7	8	-	+++
25	7	8	-	++++
26	7	8	-	++
27	7	9	-	+++
28	7	9	-	+++
29	7	9	-	++
30	7	9	-	+++

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1 : 160
31	7	9	-	+++
32	7	9	-	+++
33	7	9	-	+++
34	7	10	-	++++
35	7	10	-	++
36	7	10	-	+++
37	8	9	-	++
38	8	9	-	++++
39	8	9	-	+++
40	8	9	-	++++
41	8	9	-	++++
42	8	9	-	++++
43	8	9	-	++++
44	8	9	-	++++
45	8	9	-	++++
46	8	9	-	+++
47	8	9	-	++++
48	8	10	-	+++
49	8	10	-	++
50	8	10	-	+++
51	8	10	-	+++
52	8	10	-	++++
53	8	10	-	++
54	8	10	-	++
55	8	10	-	++
56	8	10	-	++
57	8	11	-	+++
58	8	11	-	++
59	8	11	-	++
60	8	11	-	+++

Lfd. Nr.	Alter z. Z. d. Impfg. Monate	Untersuchg. post vacc. Monate	Meinicke	BSLA 1 : 160
61	8	11	-	+++
62	8	11	-	+++
63	8	11	-	++
64	8	11	-	++
65	8	11	-	+++
66	8	11	-	++++
67	8	11	-	++
68	9	10	-	++++
69	9	10	-	+++
70	9	11	-	+++
71	9	11	-	++++
72	9	11	-	++
73	9	12	-	+++
74	9	12	-	++++

Tabelle IV zeigt die Zusammenstellung derjenigen Impftiere, die BSLA 1 : 160 deutlich positiv reagieren. Die Meinicke Reaktion ist dagegen einheitlich negativ.

TABELLE V

Beurteilung BSLA:				negativ	zweifelh.	positiv				Meinicke
Mte. p. vacc.	Impfalt. Monate	Anz. d. Impl.	% von ges.	1:20 + u. weni-ger	1:20 ++ +++ +++++ 1:40+	1:40 ++ +++ +++++	1:80	1:160	positiv	
1	6	5	3,4	-	-	-	1	4	-	
	7	18	12,3	-	-	-	1	17	-	
	8	13	8,9	-	-	-	1	12	-	
	9	3	2,1	-	-	-	1	2	-	
2	6	9	6,2	-	-	1	3	5	-	
	7	14	9,6	-	-	1	5	8	-	
	8	17	11,6	-	2	1	4	10	-	
	9	6	4,1	-	-	2	1	3	-	
3	6	14	9,6	-	2	3	5	4	-	
	7	17	11,6	-	2	1	10	4	-	
	8	22	15,1	-	-	3	5	14	-	
	9	8	5,5	-	2	1	1	4	-	
		146	100%	- 0%	8 5,5%	13 8,9%	38 26,1%	87 59,5%	0 = 0%	

Tabelle V zeigt in ihren vertikalen Spalten, die nach dem Bonner Beurteilungsschlüssel zusammengefaßten Impftiere. In der unteren Reihe der Tabelle stehen jeweils die Gesamtzahl und der prozentuale Anteil der Impflinge an den einzelnen Titerstufen.

Durch die horizontalen Reihen werden die Impftiere in 1 - 3 Monate eingereiht, in welchen jeweils post vaccinationem die Blutuntersuchung vorgenommen wurde.

C. Schlußzusammenfassung

Aus amtlich anerkannt brucellosefreien Betrieben wurden 146 Buck 19 - Impflinge 1 - 3 Monate nach der Immunisierung, wobei das Impfalter einheitlich zwischen 6 - 9 Monaten lag, serologisch untersucht. Von den 146 untersuchten Rinderseren reagierten 138 bei der BSLA positiv und 8 fraglich.

Von diesen 146 Tieren reagierten

8	mit einem Titer von	1 : 20
28	" " " "	1 : 40
36	" " " "	1 : 80
74	" " " "	1 : 160
146		

Die Flockungsreaktion war bei allen 146 Tieren negativ. Hieraus kann bei vorsichtiger Bewertung geschlossen werden, daß der Meinicke-Reaktion zur Unterscheidung von Impf- und Infektionstiter bei Impfingen in anerkannt brucellosefreien Betrieben unter Umständen ein gewisser Wert beigemessen werden kann.

IV. LITERATURANGABEN

1. Albien, W.: Aktuelles und Grundsätzliches zur aktiven
 und passiven Immunisierung gegen das seuchen-
 hafte Verkalben.
 Deutsche Schlachthofzeitung 39 : 120 (1939)
2. Bang, B.: Das seuchenhafte Verwerfen des Rindes.
 Arch.f.Tierheilkunde 33 : 312 (1907)
3. Barner, R.D.: Die Verwendung von abgetöteter Vaccine
 "Buck 19" zur Unterscheidung von Ab.Bang-
 Titern und Impftitern .
 J.Amer.Vet.Med. 122 : 302 (1953)
4. Barner, R.D., Anamnestic Reaction as an Aid in the
 Oberst, F.H. and Differentiation of Vaccinae from Infection
 Atheson, F.W.: Titers of Brucellosis (Abortus) in Cows.
 Vet. med. 47 : 323 (1952)
5. Belting, B.: Zitiert nach Menck (44)
6. Beck, E.: Vergleichende Untersuchungen über den Ausfall
 der ABR und der Langsamagglutination bei natür-
 lich infizierten und schutzgeimpften Kühen.
 Vet. Med. Diss. München 1954
7. Birch, R.R., Calfhood Vaccination against Bang Disease.
 Gilman, H.L. and Cornell.Vet. 33 : 198 (1943)
 Stone, W.G.:
8. Buck, J.M. and Studies relating to the Immunologie of bovine
 Creech, G.Z.: infections abortion.
 J. Agric.Res.Washington 28 : 507 (1924)
9. Buck, J.M.: Studies of vaccination during calfhood to
 prevent infections abortus.
 J. Agric.Res.Washington 41 : 667 (1930)

10. Buck, J.M.,
Cotton, W.E. and
Smith, H.E.: Vaccination of calves and yearlings against
Bang Disease.
U.S.Dep.of Agric.Tech.Bull. 658 : 7 (1938)
11. Buss, W.: Bedingt die Zunahme der Rinderbrucellose
eine Zunahme der menschlichen Brucellose?
Arch. Lebensmittelhygiene 6 : 7/8 (1955)
12. Bürki, F.: Die Differenzierung von Impf- und Infektions-
titern beim Rinderabortus Bang.
Schweiz.Arch.Vet.med. 100 : 439 (1958)
13. Carpenter, C.M. and
Parshall o.V.: Studies of milk from cows showing no agglu-
tinins f. Bruc. ab. in their blood stream.-
Cornell. Vet. 17 : 234
14. Crawford, A.B.: Vaccination Against Bovine Brucellosis.
J. Amer.Vet.Med.Ass. 110 : 99 (1947)
15. Dehner, O.: Beitrag zur Kenntnis der Bedeutung der Lipoid-
Bindungsreaktion nach Meinicke für die Diagno-
stik des infek. Abortus des Rindes.
Vet.Diss. Gießen 1923
16. Demnitz, F.: Über avirulente durch Züchtung auf Gallen-
nährböden erhaltene Ab.Bang-Kulturen und
ihre Verwendungsmöglichkeit zur Immuni-
sierung.
Tierärztliche Rundsch. 44 : 149 (1938)
17. Dick, o.V.,
van Venske, o.V.
and York o.V.: A method of Differentiation between Vaccine
Titers and Infection Titers of Bruc.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 111 : 847 (1947)
18. Diernhofer, K.: Brucellose.
Wiener tierärztliche Wschr. 42 : 44 (1955)
19. Diernhofer, K. und
Haidl J.: Methodische Untersuchungen über die Meinicke-
Flockungsprobe und ihr Verhältnis zur Agg-
lutination bei der Brucellose des Rindes.
Zschr.Inf.Krkh.Haustiere 58 : 171 (1942)

20. Diernhofer, K. und Greve, H.: Zitiert nach Meyn, A. (48)
21. von Drimmelen, o.V.: The Brucella Ringtest for Milk of individ. cows and its value for determing their status of Infection.
Onderstepoort J.Vet.Res. 1951:
39, South Africa J.of Science 7, 1950
22. Edgington, B.H., King, N.B. and Frautz, N.: Comparative Tests of the Protective Value of Huddleson's Muroid and Strain 19 Vaccines in Cattle. II.
Amer.J.Vet.Res. 13 : 441 (1952)
23. Eickmann, H. und Eschbaum, T.: Nachprüfung der Flockungsreaktion zum Nachweis des seuchenhaften Verkalbens.
Dtsch.tierärztl.Wschr. 45 : 101 (1937)
24. Feldt, C.: Die Meinicke Reaktion im Vergleich zur Agglutination und Komplementbindung zur Diagnose der Ab. Bang-Infektion des Rindes.
Vet.Med.Diss., Leipzig 1936
25. Frahm, H. und Lembke, A.: Die Immunisierung des Rindes gegen Bruc. mit abgetötetem Bruc.abortus-Impfstoff.
Zbl.Backt.Abt. I Org. 162 : 49 (1955)
26. Flückinger, G.: Der Kampf gegen den Rinder-Ab. Bang im Lichte neuzeitlicher Betrachtung.
Schweiz. Arch. Tierhk. 5 : 283 (1955)
Tierärztl.Umschau 10 : 368 (1955)
27. Götze, R.: Vorschlag eines Sechs-Akte-Programms zur Bekämpfung des Abortus (Bang).
Dtsch.tierärztl.Wschr. 62 : 41 (1955)
28. Götze, R. und Wagener, K.: Vorschläge und Wege zur Bekämpfung des Abortus (Bang) des Rindes.
Verlag Schaper, Hannover 1954

29. Gramatzki, H. und Teute, H.W.: Untersuchungen über die Persistenz des Agglutinationstitors bei bangschutzgeimpften Jung-rindern.
Berliner Münchener tierärztl. Schr. 71: 323 (1958)
30. Haring, C.M. und Traum, J.: Vaccination to controll brucellosis in cattle.
J. Amer. Vet. Med. 98 : 278 (1941)
31. Dieselben: Observations of pathogenetic and antigenetic effects of Bruc. ab. Med. Assoc. 92: 52 (1938)
32. Hellmann, E.: Untersuchung über die Natur der Residualtiter nach Impfung mit Stamm 19 und ihre Bewertung im Rahmen der Brucellose-Bekämpfung in USA.
Mhefte. prakt. Tierhk. 6 : 137 (1957)
33. Herter, R.: Die Brucellose des Menschen
Landarzt, Neustadt-H. 34 : 842 (1958).
34. Huddleson, J.F.: Zitiert nach Flückiger (27) .
35. Jensen, C.O.: Über die Bekämpfung des infektiösen Rinder-abortus in Dänemark.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 39 : 733 (1931)
36. Kalich, J.: Zur Frage der Bekämpfung des Ab. Bang unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung.
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 68: 22 (1955)
37. King, N.B., Veuske, W.G. and Edgington, B.H.: The Application of a suggested method for differentiating vaccinal and infection titers in cattle known to be infected with Brucella Abortus.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 123 : 121 (1953)
38. Lenz, H.: Die Verwertbarkeit der Lipoidbindungsreaktion zur Feststellung des infektiösen Abortus der Rinder.
Mhefte prakt. Tierhk. 34 : 338 (1924)

39. Lerche, M.: Ab. Bang Bakterien in Milch und Milchprodukte vom Rind.
Zschr. Inf.krkh. Haustiere 38 : 253 (1931)
40. Manthei, C.A.,
Mingle, C.K. and
Carter, R.W.: Duration of Immunity to Brucellosis Induced in Cattle with Strain 19 Vaccine.
Amer. Vet. Med. Ass. "Proceeding Book" 88 Annual Meeting Milwaukee, August 1953
41. Manthei, C.A. and
Carter, R.W.: Persistence of Brucella Abortus Infection in Cattle Amer. J. Vet. Res. 11 : 173 (1950)
42. Martius, H. und
Bickenbach, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1956
43. Mayer, G.: Untersuchungen über das Verhältnis der Meinicke-Probe zur Langsamagglutination in der Bruc.-Bestandsdiagnose.
Vet. Med. Diss., Wien 1956
44. Menck, F.: Die Ab.-Klärungsreaktion (A.K.R.) eine neue, einfache und sichere Methode zur Sero-Diagnose des Ab. Bang.
Berliner tierärztl. Wschr. 12 : 178 (1931)
45. Meinicke, E.: Die MKR als Immunitäts-Reaktion.
Klin. Wschr. 9 : 1735 (1931)
46. Derselbe: Über eine neue Methode der serologischen Lues-Diagnose.
Berliner klin. Wschr. 613 (1917)
47. Meyn, A.: Richtlinien für die Bekämpfung der Rinderbrucellose.
Tierärztl. Umschau 5 : 134 (1958)
48. Derselbe: Probleme der Brucellosebekämpfung.
Mhefte prakt. Tierhk. 11 : 121 (1959)

49. Meyn, A. und
Schrinner, E.:
Symposion der Deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde, am 22. Oktober 1957, Stuttgart, Bad Cannstatt.
Zuchthygiene, Fortpflanzungsstörung und Besamung der Haustiere 2: 16 (1958)
50. Moore, T. und
Michell, o.V.:
Vaccination of sexually mature cows with Bruc. ab. strain 19. Negative cows contained in negative dairy herds.
Can.J.comp.Med. 13: 278 (1948)
51. Präscholdt, o.V.:
Die Klärungs- bzw. Flockungsreaktion zur Feststellung der Banginfektion des Rindes.
Dtsch.tierärztl.Wschr. 45: 104 (1937)
52. Rabstein, M. und
Welch, M.:
Field experiments in Bang's vaccination.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 98: 268 (1941)
53. Ridala, V.:
Inquiries into the pathogenic effects produced by Bruc. ab in the udder and certain other organs of the cow. Acta et Commentations Universitatis Tartuensis Dorpat 1936, A XXXI, I
54. Rolle, M.:
Über das Wesen der Immunität bei Bruc.
Tierärztl. Umschau 8: 15/16 (1953)
55. Derselbe:
Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1958
56. Schaaf, J.:
Die Bekämpfung der Brucellose der Rinder.
Berliner Münchener tierärztl.Wschr. 66: 349 (1953)
57. Schellner, H.:
Brucellose des Rindes.
Mhefte.Vet.Med. 11: 532 (1956)
58. Schellner, H.;
Feja, E. und
Fasselt, K.:
Untersuchungen über Impf- und Infektionstiter bei mit Buck 19 schutzgeimpften Rindern.
Berliner Münchener tierärztl.Wschr. 71: 7 (1958)

59. Sachweh, P.: Über eine Flockungsreaktion zum Nachweis des seuchenhaften Verkalbens.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 43 : 675 (1935)
60. Seelemann, M.: Zwölf Jahre Ab. Bang-Bekämpfung.
Mhefte, Vet. Med. 8 : 133 (1953)
61. Derselbe: Die Tilgung der Ab. Bang-Infektion des Rindes mittels planmäßiger Schutzimpfung bei Jungtieren.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 55 : 1/4 (1948)
62. Derselbe: Vorschläge für die Neuregelung der Abortus-Bang-Bekämpfung auf Grund langjähriger wissenschaftlicher und praktischer Erfahrung.
Mhefte, prakt. Tierhk. 5 : 247 (1953)
63. Derselbe: Standardisierung der Untersuchungsmethoden zwecks Feststellung des seuchenhaften Verkalbens (Abortus-Bang-Infektion-Brucellose des Rindes).
Mhefte, prakt. Tierhk. 5 : 383 (1953)
64. Seelemann, M. und Börger, K.: Vergleichende Untersuchungen über die immunisierende Wirkung einer Brucella Adsorbatvakzine u. von Brucella Lebendimpfstoff bei Rindern.
Mhefte, prakt. Tierhk. 7 : 130 (1958)
65. Seelemann, M., Börger, K. und Mayer, K.: Brucellose des Rindes.
Kiel Milchwirtsch. Forsch. gbr. 8 : 2 (1956)
66. Dieselben: Untersuchungen über den Verlauf der Brucellose-schutzimpfung mit Stamm 19 unter Berücksichtigung der serologischen Blut- u. Milchwerte, sowie von Schlacht- u. Plazentabefunden.
Mhefte prakt. Tierhk. 8:205, 235, 309 (1956)
67. Seelemann, M. und Meyer, A.: Die Bedeutung der Meinicke Reaktion im Rahmen der Brucellosediagnostik.
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 71: 263 (1958)

68. Seelemann, M. und Meyer, A.: Persistierende Titer nach der Brucelloseschutzimpfung.
Mhefte.prakt. Tierhk. 10: 109 (1958)
69. Dieselben: Betrachtungen über das Ab.Bang-Problem insbesondere über Schutzimpfung und Chemotherapie.
Milchwiss. 5: 7 (1950)
70. Seelemann, M. und Pfeffer, A.: Brucellose (des Rindes) mit Hilfe serologischer Verfahren.
I. Mitteilung: Die Flockungsreaktion mit Blut und Milch.
Zschr. Inf. Krkh. Haustiere 53: 211 (1938)
71. Seelemann, M., Pilz, W. u. Meyer, A.: Experimenteller Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen Virulenz und Immunisierungsvermögen verschiedener, zum Teil künstlich abgeschwächter Ab.Bang-Stämme.
Mhefte.prakt. Tierhk. 3: 4 (1951)
72. Dieselben: Zur Frage der sogenannten Persistenz der Blutreaktionen nach Ab Bang-Schutzimpfung.
Kiel Milchwirtsch. Forschgebr. 3: 709 (1951)
73. Schrinner, E.: Wie hoch agglutiniert das Blutserum brucellosefreier Rinder aus brucellosefreien Beständen, Brucella-Abortus. Vet. Med. Diss., Berlin (1956)
74. Smith, R.W.,: What is known about Brucellosis.
Birck, R.R., By the Special Committee of the U.S. Livestock Sanitary Ass. (1949)
Bischof, C.P.,
Donham, C.R. u. West, R.L.: Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien 1955
75. Specker, E.: Über die Höhe und Dauer des positiven Bluttiters (sog. Persistenz der Blutreaktion) nach der Ab.Bang-Schutzimpfung mit virulenzgeschwächtem Lebendimpfstoff.
Vet. Med. Diss., München 1954

76. Terpstra, J.I. und Ackermann, J.: Bemerkungen zum Jahresbericht 1954. Tijdsch.Diergeneesk. 80: 741 (1955); Ref. : Vet.med. 9: 3 (1956)
77. Thomsen, A.: Versuche zur Immunisierung gegen ansteckendes Verwerfen der Kühe. Dtsch.tierärztl.Wschr. 40: 595 (1932)
78. Thompson, A.: On vaccination of calfs against infect.abortion. J.Comp.Path. 52: 192 (1939)
79. Tilgner, K., Neumann, H.J. und Kahlcke, A.: Reichweite und Treffsicherheit der Meinicke-Flockungsreaktion und der Blutserum ABR sowie Kritik des Beurteilungsschlüssels in Bangschutzgeimpften Rinderbeständen. Tierärztl.Umschau 12: 346 (1957)
80. Weber, W.: Prüfung der Verwertbarkeit der Trübungs-Reaktion nach Meinicke sowie der 3. Modifikation für die Diagnose des seuchenhaften Verkalbens. Vet.Med.Diss., 1923
81. Willet, E.: Zur Frage der Unbedenklichkeit der Impfung von geschlechtsreifen Rindern mit Stamm Buck 19 gegen das Bang'sche Verkalben. Vet.Med.Diss., Gießen 1951
82. Wolf, G.L.: Beitrag zur Polysaccharid-Extraktion aus Brucella Abortus. Vet.Med.Diss., München 1959

An dieser Stelle sage ich Herrn Prof. Dr. A. Meyn verbindlichen Dank für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit freundliche Förderung meiner Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. H. Schels für freundliche Durchsicht des Manuskriptes.

V. LEBENSLAUF

Am 2. Juni 1933 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. Carl Clemente und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Micheler, in Traunstein geboren.

In Altenmarkt besuchte ich die Volksschule. Die Oberrealschule besuchte ich in Traunstein, wo ich im Juli 1954 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1954 begann ich das Studium der Tiermedizin in München. Das 7. Semester belegte ich an der Tierärztlichen Hochschule in Wien. Im Sommersemester 1959 beendete ich mein Studium in München, wo ich am 16. Juni 1959 mit dem Staatsexamen abschloß.

